

22 NOV. 2004

DOCUMENT RECEIPT

07 11 2005

WIPO PCT



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 29 SEP. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

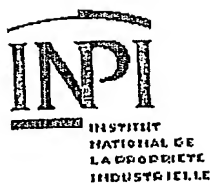
**DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)**

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITE

26bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cédex 08
Téléphone: 01 53.04.53.04 Télécopie: 01.42.94.86.54

Code de la propriété intellectuelle-livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

DATE DE REMISE DES PIÈCES: N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL: DÉPARTEMENT DE DÉPÔT: DATE DE DÉPÔT:	Jean LEHU BREVATOME 3, rue du Docteur Lancereaux 75008 PARIS France
Vos références pour ce dossier: B14485 PM DD2647	

1 NATURE DE LA DEMANDE			
Demande de brevet			
2 TITRE DE L'INVENTION			
		MICRODISPOSITIF DE DIAGNOSTIC ET DE THERAPIE IN VIVO.	
3 DECLARATION DE PRIORITE OU REQUETE DU BENEFICE DE LA DATE DE DEPOT D'UNE DEMANDE ANTERIEURE FRANCAISE		Pays ou organisation	Date N°
4-1 DEMANDEUR			
Nom	COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE		
Rue	31-33, rue de la Fédération		
Code postal et ville	75752 PARIS 15ème		
Pays	France		
Nationalité	France		
Forme juridique	Etablissement Public de Caractère Scientifique, Technique et Ind		
5A MANDATAIRE			
Nom	LEHU		
Prénom	Jean		
Qualité	Liste spéciale: 422-5 S/002, Pouvoir général: 7068		
Cabinet ou Société	BREVATOME		
Rue	3, rue du Docteur Lancereaux		
Code postal et ville	75008 PARIS		
N° de téléphone	01 53 83 94 00		
N° de télécopie	01 45 63 83 33		
Courrier électronique	brevets.patents@brevalex.com		
6 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS		Fichier électronique	Pages
			Détails
Texte du brevet	textebrevet.pdf	27	D 21, R 6, AB 0
Dessins	dessins.pdf	10	page 10, figures 34, Abrégé: page 1, Fig.1
Pouvoir général			

7 MODE DE PAIEMENT				
Mode de paiement		Prélèvement du compte courant		
Numéro du compte client		024		
8 RAPPORT DE RECHERCHE				
Etablissement immédiat				
9 REDEVANCES JOINTES	Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062 Dépôt	EURO	0.00	1.00	0.00
063 Rapport de recherche (R.R.)	EURO	320.00	1.00	320.00
068 Revendication à partir de la 11ème	EURO	15.00	15.00	225.00
Total à acquitter	EURO			545.00

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Signé par

Signataire: FR, Brevatome, J.Lehu

Emetteur du certificat: DE, D-Trust GmbH, D-Trust for EPO 2.0

Fonction

Mandataire agréé (Mandataire 1)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITE

Réception électronique d'une soumission

Il est certifié par la présente qu'une demande de brevet (ou de certificat d'utilité) a été reçue par le biais du dépôt électronique sécurisé de l'INPI. Après réception, un numéro d'enregistrement et une date de réception ont été attribués automatiquement.

Demande de brevet : X

Demande de CU :

DATE DE RECEPTION	27 novembre 2003	
TYPE DE DEPOT	INPI (PARIS) - Dépôt électronique	Dépôt en ligne: X Dépôt sur support CD:
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI	0350919	
Vos références pour ce dossier	B14485 PM DD2647	

DEMANDEUR

Nom ou dénomination sociale	COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE
Nombre de demandeur(s)	1
Pays	FR

TITRE DE L'INVENTION

MICRODISPOSITIF DE DIAGNOSTIC ET DE THERAPIE IN VIVO.

DOCUMENTS ENVOYES

package-data.xml	Requetefr.PDF	fee-sheet.xml
Design.PDF	ValidLog.PDF	textebrevet.pdf
FR-office-specific-info.xml	application-body.xml	request.xml
dessins.pdf	indication-bio-deposit.xml	

EFFECTUE PAR

Effectué par:	J.Lehu
Date et heure de réception électronique:	27 novembre 2003 11:40:27
Empreinte officielle du dépôt	05:9C:62:2A:4E:A8:88:E7:60:A0:49:79:4C:C5:81:F7:10:61:C3:5E

/ INPI PARIS, Section Dépôt /

SIEGE SOCIAL
INSTITUT 28 bis, rue de Saint Petersburg
NATIONAL DE 75800 PARIS cedex 08
LA PROPRIETE Téléphone : 01 63 04 53 04
INDUSTRIELLE Télécopie : 01 42 93 59 30

MICRODISPOSITIF DE DIAGNOSTIC ET DE THERAPIE IN VIVO

DESCRIPTION

5 DOMAINE TECHNIQUE ET ART ANTERIEUR

L'invention concerne le domaine des micro-dispositifs de diagnostic et/ou de thérapie, dont des applications se situent dans des domaines médicaux aussi divers que l'électrotransfection, l'électrostimulation, l'électrodifffusion, l'enregistrement de l'activité électrique ou biochimique, ou encore la dispense et le prélèvement de substances in vivo et in situ.

De tels micro-dispositifs selon l'invention, minimalement invasifs, permettent l'investigation du corps humain ou animal. Ils sont aussi des outils d'aide au diagnostic ou encore à la thérapie. Ils permettent de cibler des zones de tailles comprises entre quelques centaines de micromètres et quelques centimètres.

On connaît des systèmes d'imagerie, associés à différents marqueurs, qui permettent un suivi fonctionnel, in vivo, de tissus d'intérêt. Ces technologies, bien que de plus en plus performantes, restent cependant un outil d'étude et de diagnostic global.

Certains laboratoires de recherches ont conçu des prototypes de micro-injecteur adressable électriquement. Ces dispositifs ont une fine extrémité qui peut être insérée dans le tissu cible, et une large

extrémité servant aux connexions électriques et fluidiques.

Cette seconde extrémité est le plus souvent large et épaisse de quelques millimètres ou de quelques centimètres. Elle est encombrante, et elle ne peut être insérée in vivo, ce qui limite l'accès à des zones profondes et fragiles comme le cerveau. Ces dispositifs connus sont donc limités par la dimension de l'élément de préhension et de connexions.

Il se pose donc le problème de réaliser des micro-dispositifs pour applications in vivo, en particulier en vue d'un diagnostic et/ou d'une thérapie.

Il se pose également le problème de réaliser différentes fonctionnalités dans un dispositif ayant une section, ou une taille, de quelques centaines de micromètres.

EXPOSÉ DE L'INVENTION

L'invention concerne d'abord un microdispositif de diagnostic ou de thérapie in vivo, comportant :

- un corps, sensiblement longitudinal, muni, dans le sens de sa longueur, d'au moins un canal principal dont une entrée est située à une première extrémité du corps,

- et un ou plusieurs canaux secondaires se raccordant à au moins un canal principal et débouchant latéralement par des sorties latérales.

Un tel micro-dispositif permet une injection aisée de produits liquides et/ou de

microparticules dans le corps humain, notamment dans le cerveau.

Un tel dispositif peut en outre comporter une ou plusieurs électrodes, disposées sur une portion
5 extérieure du corps, et un ou plusieurs plot(s) de connexion électrique situé(s) à la première extrémité du corps, au voisinage de l'entrée dudit canal.

L'invention concerne aussi un microdispositif de diagnostic ou de thérapie in vivo
10 comportant :

- un corps sensiblement longitudinal, traversé par au moins un canal principal dont une entrée est située à une première extrémité du corps,
- une ou plusieurs électrodes, disposées
15 sur une portion extérieure du corps,
- un ou plusieurs plot(s) de connexion électrique situé(s) à la première extrémité du corps, au voisinage de l'entrée dudit canal.

Dans les deux modes de réalisation décrits
20 ci-dessus, les plots de connexion électrique peuvent comporter des micro-empreintes ou des zones gravées réalisées dans le corps du microdispositif.

Ces micro-empreintes ou ces zones gravées ont par exemple une hauteur et une largeur comprises
25 entre 10µm et 50µm.

L'empilement technologique du microdispositif selon l'invention, réalisé par exemple en silicium, permet donc d'intégrer l'étage de connexions électriques et fluidiques.

Cet étage est donc de dimensions équivalentes au dispositif lui-même et peut être englobé dans un dispositif de guidage creux.

De préférence un dispositif selon
5 l'invention comporte une deuxième extrémité en forme de biseau.

Il peut par ailleurs comporter au moins deux canaux principaux parallèles, ce qui permet l'injection de différents produits ou liquides dans les
10 tissus.

Un ou plusieurs canaux secondaires peuvent se raccorder à au moins un canal principal et déboucher latéralement par des sorties latérales, ce qui facilite là encore l'injection de produit, ou le prélèvement de
15 produits, dans les tissus traversés.

Le corps du dispositif peut avoir une section dont la dimension maximale est inférieure à 1mm, ou une section carrée ou rectangulaire dont chaque côté a une dimension maximale inférieure à 300 μm ou
20 inférieure à 900 μm .

Le corps lui - même a par exemple une extension longitudinale comprise entre 0,5 cm et 3 cm.

Une entrée du canal fluide en forme d'entonnoir permet une insertion aisée de capillaires
25 d'injection dans le canal.

L'invention concerne également un procédé de réalisation d'un microdispositif de diagnostic ou de thérapie in vivo comportant :

- la réalisation de deux portions du
30 microdispositif, chaque portion comportant au moins un demi-canal s'étendant selon une direction

longitudinale, ou bien une première portion comportant un canal,

- l'assemblage des deux portions, directement entre elles ou avec une couche intermédiaire, de manière à former au moins un canal principal s'étendant selon une direction longitudinale.

On peut ainsi réaliser un dispositif selon l'invention en mettant en oeuvre les techniques silicium standard ou les techniques de travail des substrats SOI, ces dernières permettant la réalisation de micro-dispositifs de taille réduite.

Une ou plusieurs électrode(s), et un ou de plusieurs plot(s) de connexion électrique, peuvent être réalisés sur au moins une des deux portions, par exemple par gravure ou par dépôt de métal biocompatible.

La couche intermédiaire peut comporter un canal fluide.

Une portion d'au moins un canal secondaire, ou au moins un canal secondaire, peut être réalisé.

L'invention concerne également un procédé de réalisation d'un microdispositif de diagnostic ou de thérapie in vivo, comportant la réalisation de deux demi-dispositifs dans une ou deux plaques de SOI, chaque plaque comportant une couche de silicium superficielle ayant une face libre, ou première face, et une deuxième face, en contact avec une couche d'isolant enterrée, ce procédé comportant, pour chaque demi-dispositif :

- la gravure de la première face de la couche superficielle de silicium, et le dépôt d'un

métal noble biocompatible, sur cette première face, pour y réaliser au moins une électrode et au moins un plot de connexion,

- la gravure de la deuxième face de la
5 couche superficielle silicium, pour réaliser au moins un demi-réseau fluidique, comportant au moins un demi-canal s'étendant selon une direction longitudinale, puis

- l'assemblage des deux micro-dispositifs
10 par leurs deuxième faces, éventuellement avec une couche de silicium intermédiaire, pour former au moins un canal de réseau fluidique.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

- les figures 1 - 4 représentent divers
15 modes de réalisation de l'invention,

- les figures 5A - 6 représentent des détails de réalisation de l'extrémité proximale d'un dispositif selon l'invention,

- les figures 7A - 11 représentent des
20 étapes de procédés selon l'invention.

EXPOSÉ DETAILLÉ DES MODES DE RÉALISATION DE L'INVENTION

Un premier mode de réalisation de l'invention est illustré sur la figure 1.

25 Le microsystème de cette figure est de forme sensiblement parallélépipédique. Il présente une extension sensiblement longitudinale, le long d'un axe longitudinal BB'.

Dans le mode de réalisation illustré sur la
30 figure 1, il possède différentes électrodes 10 sur ses

faces supérieures 12 et inférieures 13 . Il pourrait aussi n'en posséder que sur l'une ou l'autre de ces faces.

Ces électrodes sont adressables
5 individuellement et connectées électriquement grâce à des connexions 16 situées sur la face proximale 14 du dispositif. Cette face possède aussi une ouverture 18 vers un réseau fluidique.

Comme on le voit sur la figure 2, qui
10 représente une vue en coupe selon le plan AA' de la figure 1, un tel réseau fluidique est composé d'un canal principal 24 qui dessert des canaux secondaires 26, 28.

L'entrée 18 du canal principal se situe sur
15 la face proximale 14. Une ou plusieurs sorties 23, 27 de canaux secondaires peuvent être situées sur les faces latérales et/ou supérieures et/ou inférieures.

Sur la figure 2, le canal 24 ne débouche pas du côté de l'extrémité distale 20 du dispositif.

20 Selon une variante, il pourrait être débouchant du côté de cette extrémité 20, comme indiqué en traits interrompus sur la figure 2.

Selon une autre variante, le dispositif pourrait ne comporter qu'un canal principal débouchant
25 du côté 20, et aucun canal latéral, une ou plusieurs électrodes étant disposées sur au moins une des faces extérieures du dispositif, comme illustré en figure 1.

Plusieurs canaux ou réseaux fluidiques parallèles peuvent être réalisés, comme illustré sur
30 les figures 3A, 3B et 4: ces figures représentent un

micro-dispositif avec respectivement deux (figures 3 A et 3B) et trois (figure 4) réseaux micro-fluidiques.

Ainsi, sont représentées, sur les figures 3A et 3B, deux entrées 218, 219 de réseaux fluidiques et, sur la figure 4, trois entrées 318, 319, 320 de tels réseaux, ces entrées étant disposées dans la face proximale 14 du dispositif. Un tel dispositif peut comporter, ou pas, des électrodes latérales. Un ou plusieurs canaux fluidiques peuvent être débouchant du côté de l'extrémité distale 20.

La section des ouvertures 18, 218, 219, 318, 319 de la face proximale varie en fonction du nombre de réseaux fluidiques souhaité et de la taille finale requise du dispositif. Le nombre, les sections et espacements entre les sorties fluidiques 22, 222, 322 des canaux secondaires sont fonctions de l'application. L'angle formé entre les canaux secondaires et le canal principal peut être compris entre 0 et 90 degrés, par exemple entre 10 et 90 degrés.

Selon une variante, un dispositif selon l'invention comporte au moins un canal principal (deux canaux principaux sur la figure 3B), disposé(s) comme expliqué ci-dessus, débouchant ou non du côté de l'extrémité distale, et un guide d'onde longitudinal 221 s'étendant parallèlement à l'axe du dispositif et des canaux principaux, et débouchant du côté de l'extrémité distale 20, le tout avec ou sans électrodes latérales.

La face distale 20 du dispositif est de préférence biseautée afin de faciliter la pénétration du dispositif dans un organe ou un tissu sensible.

La hauteur H et la largeur l de la face proximale sont de l'ordre de quelques centaines de micromètres chacune ; elles sont par exemple comprises entre $100\mu\text{m}$ et $300\mu\text{m}$ ou $400\mu\text{m}$ ou $500\mu\text{m}$.

Selon un exemple de réalisation :

$$H = l = 210\mu\text{m}.$$

La longueur L du dispositif est par exemple comprise entre $500\mu\text{m}$ ou 1 cm et 2 cm ou 3 cm .

Pour des applications dans des régions corporelles autres que le cerveau, il est possible de réaliser des dispositifs un peu plus grands, par exemple avec des technologies silicium standards, donc moins onéreuses, avec H et l compris l'un et l'autre entre $500\mu\text{m}$ et $1000\mu\text{m}$ ou $1500\mu\text{m}$. On aura alors par exemple :

$$H = 900\mu\text{m} \text{ et } l = 500\mu\text{m}.$$

La figure 5A représente de manière plus précise l'étage de connexions électriques 16. De part et d'autre de l'ouverture 18, sont disposées des connexions électriques 161, 163, par exemple des câbles insérés dans des encoches 162, 164 spécialement prévues à cet effet.

Ces encoches sont en fait gravées dans au moins une des deux faces 12 - 14 : sur la figure 5A les deux faces 12, 14 sont gravées, de même que les deux faces 13 et 14.

Les encoches peuvent avoir la forme représentée sur la figure 5B : des portions planes 17,

19, inclinées respectivement de la face 12 et 13 vers la face 14, constituent des zones de contact.

D'autres formes peuvent être réalisées, par exemple en forme de parallélépipèdes 27, 29, comme
5 illustré sur la figure 5C.

Sur les portions planes 17, 19 ou sur les faces 271, 273 et 291, 293 pourra être déposée une couche de métal conducteur biocompatible, comme décrit plus loin, sur laquelle viendront se fixer les
10 extrémités des connexions 161, 163.

Sur la figure 5A, les dimensions e, f et p sont les dimensions d'ouverture des plots de connexions électriques en surface de plaque. Chacune est par exemple comprise entre 30 μm et 50 μm ou entre 10 μm et
15 30 μm .

Dans le cas des applications extra-cérébrales pour lesquelles, comme déjà indiqué ci-dessus, les contraintes dimensionnelles sont moins importantes, on pourra avoir e, f et p compris entre 30
20 μm et 100 μm , par exemple:

$$e = 50\mu\text{m} = f = p.$$

Le microdispositif selon l'invention peut donc posséder un étage de connexion intégré : les électrodes et les connexions sont situées
25 respectivement sur le corps du dispositif et dans son prolongement ou dans sa périphérie ou dans ses parois latérales, sans dépassement au-delà ou en dehors de la section transversale (donc situés perpendiculairement à l'axe longitudinal BB') du corps. Ceci permet une
30 insertion dans des systèmes de guidage du type de ceux utilisés in vivo, et confère au dispositif un caractère

très peu destructeur de tissus qu'il pourra rencontrer sur son passage.

Comme illustré sur la figure 6, un micro - capillaire 30 pour l'injection d'un fluide peut être
5 inséré dans l'entrée du canal principal 24 d'un réseau micro-fluidique. En fait, comme on le voit en vue de dessus sur la figure 2, l'entrée du canal principal est alors de préférence configurée en forme de « V », de manière à accueillir et à guider un capillaire 30
10 introduit par la face proximale 14 (voir figure 6).

Dans le cas des structures des figures 3A et 3B et 4, chaque ouverture 218, 219, 318 - 320 peut accueillir un capillaire de la manière qui vient d'être décrite.

15 Un des canaux principaux, débouchant du côté de l'extrémité 20, peut recevoir une fibre optique, tandis qu'un autre canal principal permet de faire circuler un fluide, par exemple injecté par un capillaire 30. Un tel dispositif peut comporter, ou
20 pas, des électrodes. La fibre permet d'injecter ou de prélever un rayonnement.

L'empilement technologique du micro-dispositif selon l'invention permet donc d'intégrer l'étage de connexions électriques et fluidiques.

25 Cet étage est donc de dimensions équivalentes au dispositif lui-même et peut être englobé dans un dispositif de guidage creux.

Un micro-dispositif selon l'invention peut servir d'injecteur, ou d'électrostimulateur ou
30 d'électrotransflecteur, ou d'électrodiffuseur.

Les électrodes 10 de surface peuvent permettre, de plus, d'enregistrer l'activité électrique cellulaire en réponse à une stimulation biochimique via le(s) réseau (x) d'injection(s) micro -fluidique(s), ou encore d'enregistrer l'activité électrique cellulaire simultanément au prélèvement d'un échantillon liquide via ce(s) même(s) réseau(x) fluidique(s).

Les électrodes de ce dispositif peuvent aussi être fonctionnalisées biochimiquement de manière à capter certains produits cellulaires d'intérêt, suite à une injection, ou non, de molécules bio-actives, une mesure électrique étant alors effectuée. A titre d'exemples on pourra fixer sur ces électrodes des capteurs bio-chimiques ou des segments d'ADN ou d'ARN ou des anti-corps ou des cellules.

Dans un mode de réalisation plus simple, le dispositif selon l'invention ne comporte pas de moyens pour effectuer des mesures électriques, donc pas d'électrodes 10 ni de plots 16 de connexion électrique, mais il présente au moins un canal principal longitudinal, et, éventuellement, un ou plusieurs canaux secondaires et/ou guides d'onde, comme exposé ci-dessus. Un tel système fluidique permet l'injection ou le prélèvement de micro-quantités de produit dans le corps humain, et éventuellement ou le prélèvement l'injection de rayonnement.

De par sa taille, un dispositif selon l'invention, quel que soit le mode de réalisation envisagé, peut être utilisé dans les structures cérébrales sans causer de dommages aux tissus rencontrés.

Un premier procédé de réalisation va maintenant être décrit.

Il met en œuvre les techniques de type « SOI ». De telles techniques sont par exemple décrites dans l'ouvrage de Q-Y. Tong et U. Gösele intitulé « Semi-conductor Wafer Bonding », The Electrochemical Society & Series, 1999.

Un composant 50 de départ est par exemple un substrat SOI (figure 7A). Une structure SOI (abréviation de Silicon on Insulator, ou Silicium sur Isolant) comporte, typiquement, une couche de silicium 56, sous laquelle est réalisée une couche enterrée 54 d'oxyde de silicium, qui repose elle-même sur un substrat 52 en silicium, ce dernier jouant le rôle de support mécanique. De telles structures sont par exemple décrites dans FR - 2 681 472.

Typiquement, la couche 56 a une épaisseur comprise entre quelques dizaines de micromètres, par exemple entre 50µm et 100µm ou 150µm.

La couche d'isolant 54 peut avoir une épaisseur comprise entre 1µm et quelques dizaines de micromètres, par exemple 20µm.

Dans une première étape (figure 7B), on réalise des encoches 58 qui préfigurent les plots de connexions électriques, tels que ceux représentés par exemple sur les figures 5B et 5C. Ces encoches sont par exemple réalisées par gravure humide du silicium, à travers une couche gravée 57 de nitrure de silicium. Cette dernière est obtenue par photolithographie puis gravure sèche d'une couche de nitrure de silicium. Le masque 57 est ensuite retiré.

La figure 7C représente l'aspect du composant obtenu après cette étape, en coupe suivant le plan XX' (figure 7B). Sur cette figure, sont représentées les encoches 53 obtenues.

5 Il est ensuite procédé (figure 7D) à un dépôt d'une couche 60 de nitrure de silicium, puis d'une couche 62 d'un métal noble biocompatible (par exemple Au (or), ou Cr (chrome), ou Ti (titane), ou Pt (platine)). Cette couche de métal est gravée, et
10 l'ensemble est recouvert d'une nouvelle couche 63 de nitrure de silicium dans laquelle on dégage, par photolithographie, des plots 61,65 qui vont permettre d'isoler et de délimiter les différentes électrodes entre elles. La couche 63 est ensuite éliminée,
15 laissant subsister les plots 61,65.

La figure 7E représente, toujours suivant le plan XX', la structure obtenue avec un dépôt d'une couche de métal 62 dans les rainures 53, ainsi que sur la zone plane non gravée de la couche 56, et deux plots
20 latéraux 61-1, 61-2 en nitrure de silicium.

L'ensemble est ensuite recouvert d'une couche 64 d'isolant, par exemple d'oxyde de silicium (figure 7F), puis assemblé avec la couche superficielle 72 d'oxyde de silicium d'un composant comportant un
25 substrat 70 en silicium (figure 7G) recouvert de ladite couche 72 d'oxyde de silicium. L'assemblage est réalisé par adhésion moléculaire, à température d'environ 300°C. Le substrat 70 aura une fonction de support pour la suite des opérations.

Le substrat 52 en silicium est éliminé par polissage, laissant subsister la couche 54 isolante (figure 7H).

Les couches 54 et 56 sont ensuite gravées de manière à faire apparaître des canaux 74, 76 du futur réseau fluide (figure 7I).

La figure 7J montre, en coupe suivant l'axe XX', une moitié 75 du futur canal longitudinal, obtenue par gravure de la couche 56.

On procède ensuite (figure 7K) au scellement par collage moléculaire de deux plaques symétriques, la deuxième plaque présentant, successivement, une couche de silicium 156 dans laquelle un autre demi-réseau fluide a été gravé, une couche 160 de nitrure de silicium, une couche 162 de métal noble biocompatible et deux couches 164, 172 d'isolant (oxyde de silicium) surmontées d'un substrat 152 en silicium.

Par polissage du substrat 152, puis, à travers un masque 171, par photolithographie et gravure sèche de la couche 172 d'oxyde de silicium, des plots 161, 165, de la couche sous jacente de nitrure de silicium, et deux demi-corps de dispositif en silicium, et enfin gravure humide des couches 64, 72 d'oxyde de silicium, on aboutit à la libération de deux dispositifs 200, 300 comme illustré sur les figures 7L et 7M. Sur ces figures les références 18 et 118 désignent respectivement l'entrée prévue pour le réseau fluide. La figure 7N représente, en vue de côté, selon le plan XX', l'entrée 18 munie des plots de

connexions électriques, portant notamment les dépôts métalliques 62, 162.

On obtient ainsi un dispositif conforme à la figure 1.

5 La réalisation d'un dispositif tel que celui de la figure 3, qui comporte deux réseaux fluidiques, est obtenue par des étapes identiques jusqu'à celles des figures 7I, 7J.

10 Puis (figure 8A) le composant obtenu est assemblé avec une plaque SOI, comportant une couche 256 de silicium, une couche 254 d'isolant et un substrat 252 en silicium. Cette étape permet de définir un premier réseau fluidique, entre les plaques de silicium 56 et 256 (figure 8B). Le substrat 252 et la couche 254
15 d'isolant sont éliminés par polissage.

 Le composant obtenu est ensuite assemblé avec un deuxième composant du type de celui illustré sur la figure 7I, présentant une couche de silicium 356 gravée pour y former un deuxième réseau fluidique, et
20 diverses couches de nitrure de silicium, de métal biocompatible, d'oxyde de silicium sur un substrat 352 (figure 8C) comme déjà décrit ci-dessus. Ainsi est formée une structure avec deux réseaux fluidiques séparés par la couche 256 de silicium.

25 Les étapes suivantes, en vue de la libération (polissage du substrat 352, photolithographie, gravure sèche de l'oxyde de silicium, du nitrure de silicium, du silicium, et enfin gravure sèche des couches 64, 72 d'oxyde de silicium)
30 sont identiques ou similaires à celles décrites ci-dessus en liaison avec les figures 7L-7M.

La réalisation d'un dispositif tel que celui de la figure 4, comportant trois réseaux fluidiques, met en œuvre une technique similaire à celle qui vient d'être décrite, la plaque 256 étant
5 cependant remplacée par un composant tel que celui de la figure 9A, comportant une plaque 456 de silicium à l'intérieur de laquelle est réalisé un canal 418 et éventuellement des canaux secondaires ou latéraux dont les sorties latérales 422 sont visibles sur la figure
10 9A.

Cette plaque est par exemple obtenue par assemblage moléculaire de deux demi couches 452, 454 (figure 9B) de silicium dans lesquelles ont été respectivement gravés deux demi canaux 416, 420, et les
15 demi-canaux secondaires correspondants, ces deux plaques étant ensuite assemblées comme illustré sur la figure 9B. Chacune des plaques 452, 454 peut être la couche superficielle en silicium d'un composant SOI comportant en outre un substrat 459, 461, une couche
20 d'isolant 455, 457. Les deux composants SOI sont traitées pour réaliser deux demi-canaux 416, 420 dans cette couche superficielle, puis assemblés comme indiqué sur la figure 9B. Le substrat 459 et la couche isolante 455 sont ensuite éliminés, le substrat 461
25 étant temporairement conservé pour permettre un report comme illustré sur la figure 8A .

On peut assembler ou empiler autant de plaques intermédiaires 456 que l'on ajoute de canaux principaux dans l'axe longitudinal du dispositif.

Les étapes suivantes du procédé, jusqu'à la libération des composants, sont identiques ou similaires à celles décrites ci-dessus.

Des étapes similaires à celles des figures 9A et 9B peuvent être utilisées pour former, non pas un canal 418 et des canaux secondaires, mais un guide d'onde longitudinal. Par exemple de la silice est déposée ou formée dans les demi-canaux 416, 420, les deux composants 454, 452 étant ensuite assemblés comme décrit ci-dessus. On peut ainsi obtenir une structure telle que celle de la figure 3B.

Les figures 10A - 10E illustrent un procédé de réalisation d'un dispositif un peu plus grand, avec des technologies silicium standard. Ce procédé convient notamment à la réalisation d'un dispositif tel que celui déjà mentionné ci-dessus, dont la largeur l et la hauteur H sont par exemple comprises entre $500\mu\text{m}$ et $900\mu\text{m}$.

Sur une plaque 80 de silicium, d'épaisseur par exemple comprise entre $250\mu\text{m}$ et $500\mu\text{m}$, on réalise une cavité 82, destinée à former les plots de connexions électriques : cette cavité est obtenue par gravure humide du silicium 80 à travers un masque de nitrure de silicium ayant la forme adaptée.

Puis, après passivation par dépôt d'une couche d'oxyde de silicium, on réalise un dépôt d'une couche 84 d'un métal noble et/ou biocompatible. Cette dernière est gravée, par gravure sèche ou humide à travers un masque de résine (non représenté sur la figure 10A).

Il est ensuite procédé au dépôt d'une couche 86 d'oxyde de silicium. Cette couche est gravée à travers un masque de résine, cette étape permettant de dégager des ouvertures 90 et de définir des plots 91 entre les différentes électrodes. Sur la figure 10B, la référence 88 désigne un masque, par exemple en résine, ou en métal.

On procède ensuite (figure 10C) à une gravure face arrière de la plaque 80 de silicium, afin de réaliser les demi-canaux et les ouvertures latérales 99 qui vont définir le réseau fluidique. Cette gravure est obtenue par gravure sèche, à travers un masque, par exemple de résine, formé sur une couche 97 de nitrure de silicium déposée en face arrière (figure 10B).

Deux composants ainsi obtenus sont ensuite assemblés, comme illustré sur la figure 10D. Sur cette figure, la référence 180 désigne la deuxième plaque de silicium dans laquelle est réalisé le deuxième demi-composant. On y voit également les ouvertures latérales 190 du réseau fluidique.

Une étape de découpe, mise en œuvre à l'aide des techniques de gravure sèche déjà décrites ci-dessus, permet ensuite de libérer le dispositif (figure 10E).

Là encore on peut accroître le nombre de canaux selon des techniques similaires à celles expliquées ci-dessus en liaison avec les figures 8A - 8C et 9A - 9B.

Selon une variante du procédé des figures 7A - 7N, on ne réalise pas deux demi dispositifs, avec chacun un demi réseau fluidique, que l'on assemble

ensuite, mais un réseau fluide complet. Par exemple (figure 11), la couche 56 de la figure 7I est gravée plus profondément, de manière à n'avoir à assembler le composant obtenu, non pas avec un composant identique comme sur la figure 7K, mais avec un composant dans lequel la couche 156 n'a pas été gravée. Les étapes ultérieures, conduisant à la libérations des composants 200, 300 sont similaires à ce qui a déjà été décrit. Cette variante peut aussi être combinée avec les variantes des figures 8A - 8C et 9A, 9B. Elle peut aussi s'appliquer au procédé des figures 10A - 10^E : dans ce procédé, les dispositif peut être réalisé par assemblage d'un composant similaire à celui de la figure 10C, gravé pour former un réseau fluide, avec un deuxième composant qui n'est pas gravé pour former un tel réseau.

Dans tous les procédés décrits ci-dessus, les dépôts de nitrure de silicium sont réalisés par LPCVD (Low Pressure Chemical Vapor Deposition, ou dépôt chimique en phase vapeur basse pression) et de dioxyde de silicium par PECVD (Pressure Enhanced Chemical Vapor Deposition, ou dépôt chimique en phase vapeur sous pression) ou par oxydation thermique.

Des techniques de réalisation pouvant être mises en oeuvre dans le cadre de l'invention sont également décrites dans l'ouvrage de S.Wolf et al. « Silicon Processing, Vol.1 : Process Technology », Lattice press, California, 1986, en particulier p. 161 - 197, 407 - 513, 532, 539 - 585, et dans l'ouvrage « VLSI Technology », Ed. S.M.Sze, Mc Graw Hill

International Editions, Electrical & Electronic Engineering Series », 1988, notamment p. 375 - 421.

Un microsystème selon l'invention permet soit d'obtenir des informations sur des structures
5 cibles de petites dimensions, soit de diagnostiquer certaines pathologies ou fonction via des capteurs électriques, électrochimiques ou biochimiques, soit de traiter ou inhiber certaines zones pathologiques par électrostimulation et/ou délivrance de substances
10 actives in situ.

REVENDICATIONS

1. Microdispositif de diagnostic ou de
5 thérapie in vivo, comportant :

- un corps, sensiblement longitudinal, muni, dans le sens de sa longueur, d'au moins un canal principal (24) dont une entrée (18) est située à une première extrémité (14) du corps
- 10 - et un ou plusieurs canaux secondaires (26, 28) se raccordant à au moins un canal principal (24) et débouchant latéralement, par des sorties latérales (22, 222, 322, 422).

15 2. Microdispositif selon la revendication 1, comportant en outre :

- une ou plusieurs électrodes (10), disposées sur une portion extérieure du corps,
- un ou plusieurs plot(s) (16) de connexion
20 électrique situé(s) à la première extrémité du corps, au voisinage de l'entrée (18) dudit canal.

3. Microdispositif selon la revendication 2, les plots de connexion électrique comportant des
25 micro-empreintes réalisées dans le corps du microdispositif.

4. Microdispositif selon la revendication 3, les microempreintes étant de hauteur et de largeur
30 comprises entre 10µm et 50µm.

REVENDICATIONS

1. Microdispositif de diagnostic ou de
5 thérapie in vivo, comportant :

- un corps, sensiblement longitudinal, muni, dans le sens de sa longueur, d'au moins un canal principal (24) dont une entrée (18) est située à une première extrémité (14) du corps
- 10 - et un ou plusieurs canaux secondaires (26, 28) se raccordant à au moins un canal principal (24) et débouchant latéralement, par des sorties latérales (22, 222, 322, 422).

15 2. Microdispositif selon la revendication 1, comportant en outre :

- une ou plusieurs électrodes (10), disposées sur une portion extérieure du corps,
- un ou plusieurs plot(s) (16) de connexion
20 électrique situé(s) à la première extrémité du corps, au voisinage de l'entrée (18) dudit canal.

3. Microdispositif selon la revendication 2, les plots de connexion électrique comportant des
25 micro-empreintes réalisées dans le corps du microdispositif.

4. Microdispositif selon la revendication 3, les microempreintes étant de hauteur et de largeur
30 comprises entre 10µm et 50µm.

5. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 4, comportant au moins deux canaux principaux parallèles.

5 6. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 5, l'un au moins des canaux principaux débouchant à une deuxième extrémité (20) du dispositif.

10 7. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 6, comportant une deuxième extrémité (20) en forme de biseau.

15 8. Microdispositif de diagnostic ou de thérapie in vivo, comportant :

- un corps, sensiblement longitudinal, muni, dans le sens de sa longueur, d'au moins un canal principal (24) dont une entrée (18) est située à une première extrémité (14) du corps, et débouchant à une deuxième extrémité, dite extrémité distale (20) du corps,

- une ou plusieurs électrodes (10), disposées sur une portion extérieure du corps,
 - un ou plusieurs plot(s) (16) de connexion électrique situé(s) à la première extrémité du corps, au voisinage de l'entrée (18) dudit canal.

9. Microdispositif selon la revendication 8, comportant en outre un ou plusieurs canaux secondaires (26, 28) se raccordant à au moins un canal

5. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 4, comportant au moins deux canaux principaux parallèles.

5 6. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 5, l'un au moins des canaux principaux débouchant à une deuxième extrémité (20) du dispositif.

10 7. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 6, comportant une deuxième extrémité (20) en forme de biseau.

15 8. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 7, le corps ayant une section dont la dimension maximale est inférieure à 1mm.

20 9. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 8, le corps ayant une section carrée ou rectangulaire dont chaque côté a une dimension maximale inférieure à 300 μm .

25 10. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 8, le corps ayant une section carrée ou rectangulaire dont chaque côté a une dimension maximale inférieure à 900 μm .

30 11. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 10, le corps ayant une extension longitudinale comprise entre 0,5 cm et 3 cm.

principal (24) et débouchant latéralement, par des sorties latérales (22, 222, 322, 422).

10. Microdispositif selon la revendication
5 8 ou 9, les plots de connexion électrique comportant des micro-empreintes réalisées dans le corps du microdispositif.

11. Microdispositif selon la revendication
10 10, les microempreintes étant de hauteur et de largeur comprises entre 10 μ m et 50 μ m.

12. Microdispositif selon l'une des
revendications 1 à 11, le corps ayant une section dont
15 la dimension maximale est inférieure à 1mm.

13. Microdispositif selon l'une des
revendications 1 à 12, le corps ayant une section
carrée ou rectangulaire dont chaque côté a une
20 dimension maximale inférieure à 300 μ m.

14. Microdispositif selon l'une des
revendications 1 à 12, le corps ayant une section
carrée ou rectangulaire dont chaque côté a une
25 dimension maximale inférieure à 900 μ m.

15. Microdispositif selon l'une des
revendications 1 à 14, le corps ayant une extension
longitudinale comprise entre 0,5 cm et 3 cm.

12. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 11, l'entrée (18, 218, 219, 318 - 320) d'au moins un canal principal (24) étant en forme d'entonnoir.

5

13. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 12, le corps du dispositif étant en silicium.

10

14. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 13, comportant en outre un guide d'onde (221).

15. Procédé de réalisation d'un microdispositif de diagnostic ou de thérapie in vivo comportant :

- la réalisation de deux portions du microdispositif, chaque portion comportant au moins un demi-canal s'étendant selon une direction longitudinale (24), ou une première portion comportant un canal,

- l'assemblage des deux portions, directement entre elles ou avec une couche intermédiaire (256, 456), de manière à former au moins un canal, dit canal principal, s'étendant selon une direction longitudinale.

16. Procédé selon la revendication 15, comportant en outre la réalisation, sur au moins une des deux portions, d'une ou plusieurs électrodes (10, 62, 162), et d'un ou de plusieurs plot(s) (16, 53, 153, 162, 164) de connexion électrique.

16. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 15, l'entrée (18, 218, 219, 318 - 320) d'au moins un canal principal (24) étant en forme d'entonnoir.

5

17. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 16, le corps du dispositif étant en silicium.

10

18. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 17, comportant en outre un guide d'onde (221).

19. Procédé de réalisation d'un microdispositif de diagnostic ou de thérapie in vivo comportant :

- la réalisation de deux portions du microdispositif, chaque portion comportant au moins un demi-canal s'étendant selon une direction longitudinale (24), ou une première portion comportant un canal,

20 - l'assemblage des deux portions, directement entre elles ou avec une couche intermédiaire (256, 456), de manière à former au moins un canal, dit canal principal, s'étendant selon une direction longitudinale.

25 20. Procédé selon la revendication 19, comportant en outre la réalisation, sur au moins une des deux portions, d'une ou plusieurs électrodes (10, 30 62, 162), et d'un ou de plusieurs plot(s) (16, 53, 153, 162, 164) de connexion électrique.

17. Procédé selon la revendication 16,
l'électrode ou les électrodes, ainsi que le ou les
plots de connexion étant obtenus par gravure puis dépôt
5 de métal biocompatible (62).

18. Procédé selon l'une des revendications
15 à 17, chacune des portions étant réalisé dans une
couche superficielle de silicium d'un substrat SOI.
10

19. Procédé selon l'une des revendications
15 à 18, la couche intermédiaire (456) comportant elle-
même un canal fluide (418).

20. Procédé selon l'une des revendications
15 à 19, comportant en outre la réalisation d'au moins
une portion de canal secondaire se raccordant au demi-
canal ou au canal principal, l'assemblage des deux
portions de corps formant au moins un canal secondaire
20 se raccordant au canal principal.

21. Procédé selon l'une des revendications
15 à 20, comportant en outre une étape de réalisation
d'un guide optique (221).

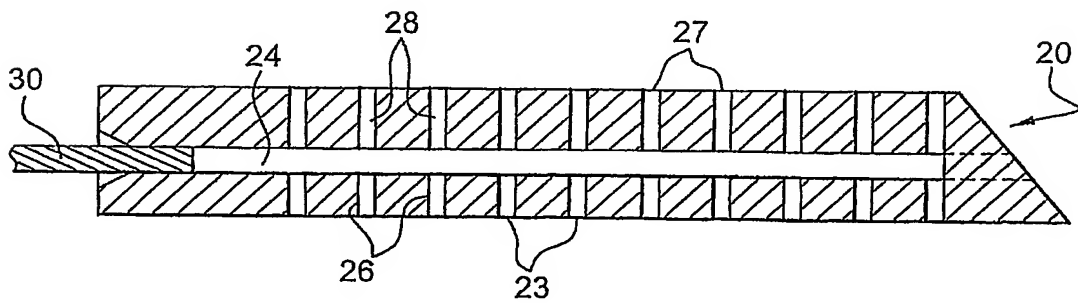
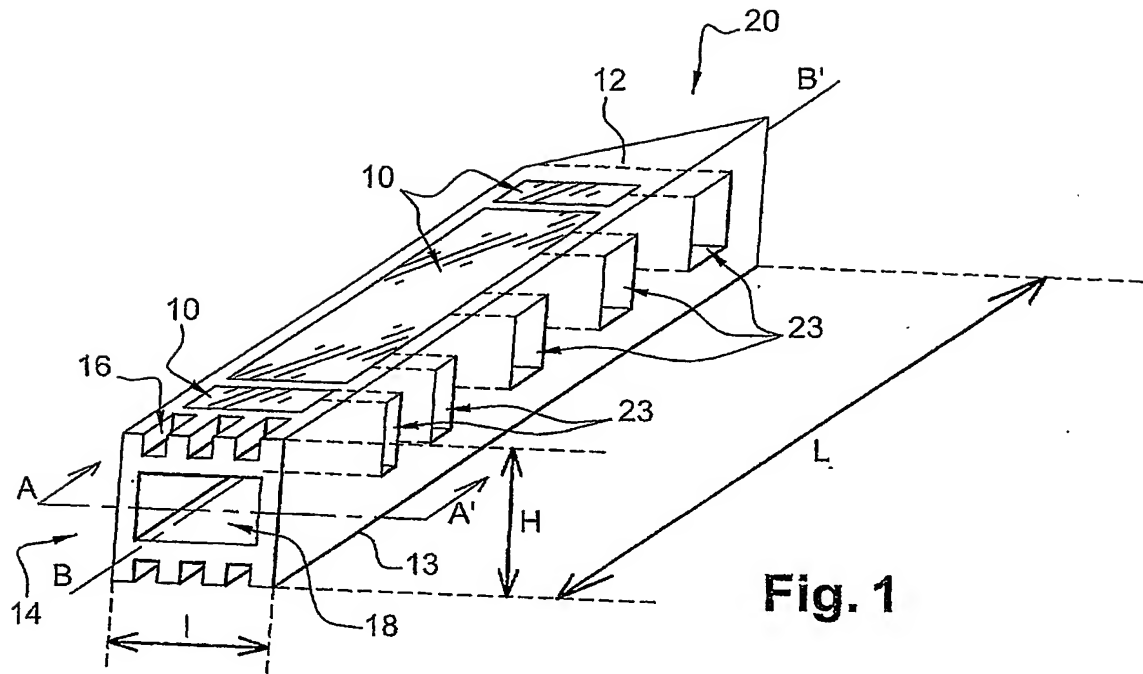
21. Procédé selon la revendication 20,
l'électrode ou les électrodes, ainsi que le ou les
plots de connexion étant obtenus par gravure puis dépôt
5 de métal biocompatible (62).

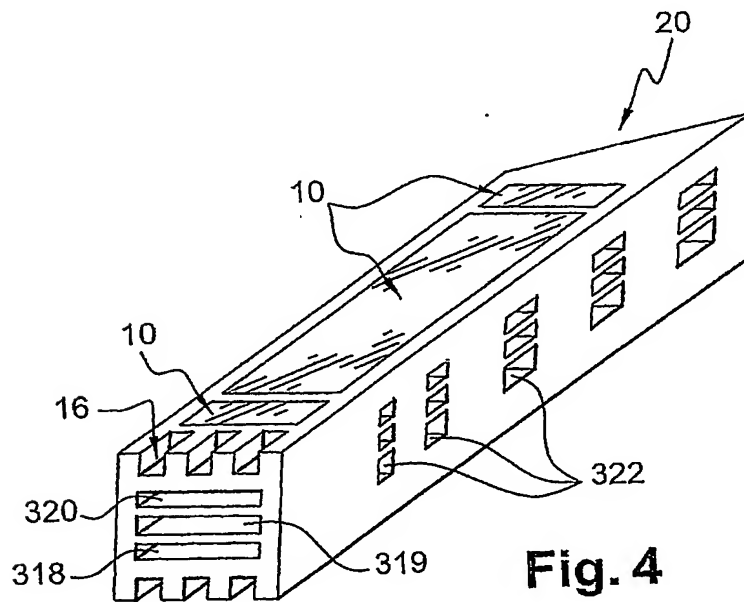
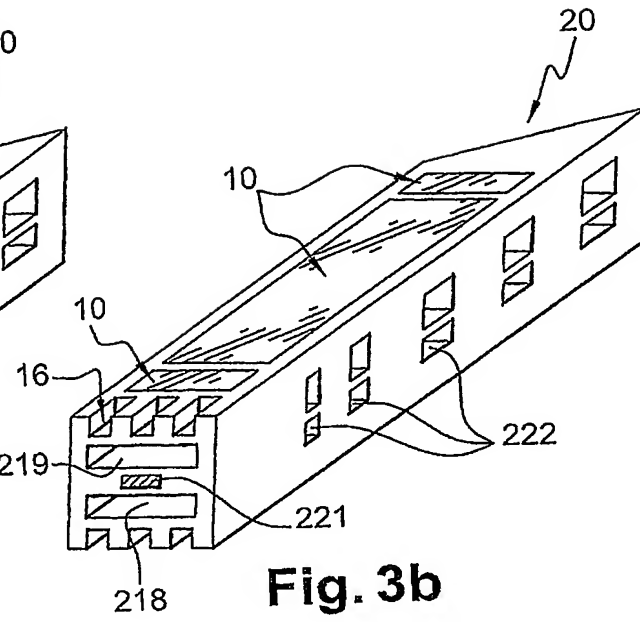
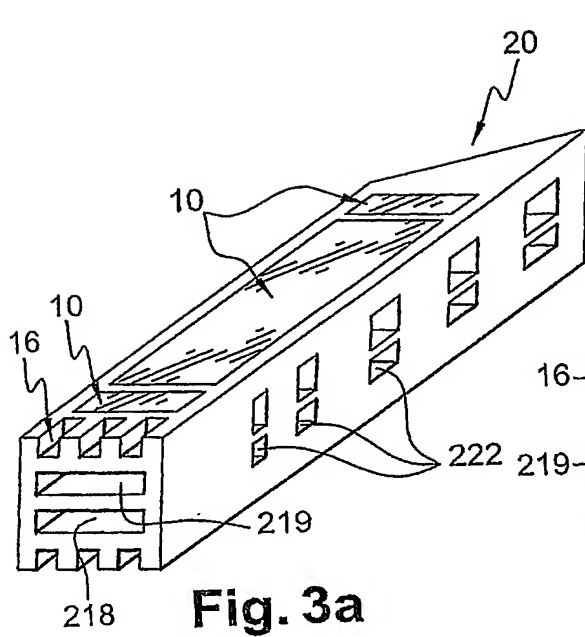
22. Procédé selon l'une des revendications
19 à 21, chacune des portions étant réalisé dans une
couche superficielle de silicium d'un substrat SOI.
10

23. Procédé selon l'une des revendications
19 à 22, la couche intermédiaire (456) comportant elle-
même un canal fluide (418).

24. Procédé selon l'une des revendications
19 à 23, comportant en outre la réalisation d'au moins
une portion de canal secondaire se raccordant au demi-
canal ou au canal principal, l'assemblage des deux
portions de corps formant au moins un canal secondaire
20 se raccordant au canal principal.

25. Procédé selon l'une des revendications
19 à 24, comportant en outre une étape de réalisation
d'un guide optique (221).





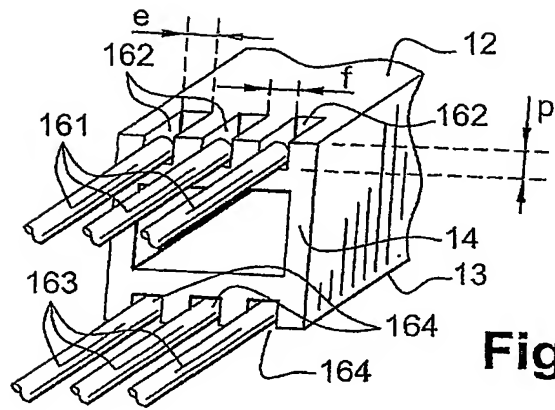


Fig. 5A

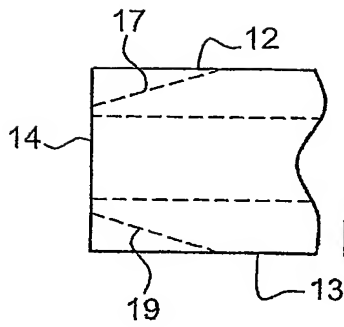


Fig. 5B

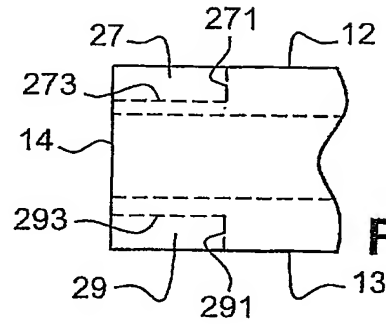


Fig. 5C

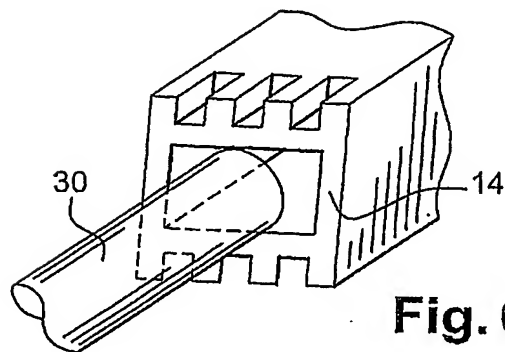


Fig. 6

4 / 10

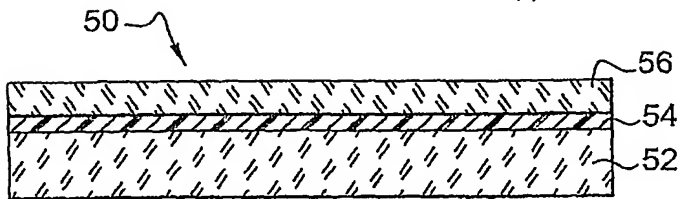


Fig. 7A

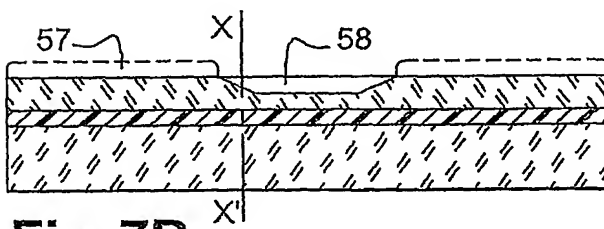


Fig. 7B

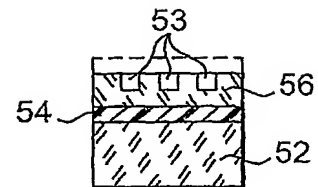


Fig. 7C

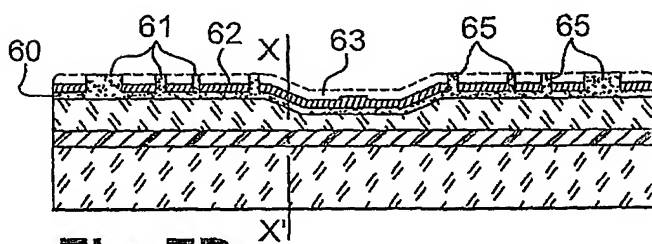


Fig. 7D

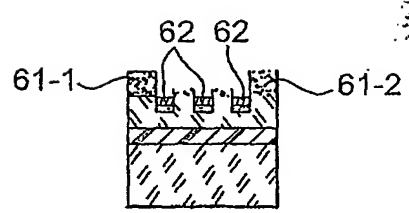


Fig. 7E

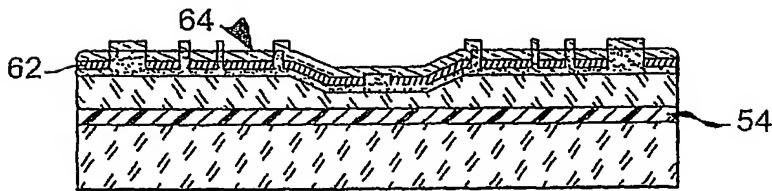


Fig. 7F

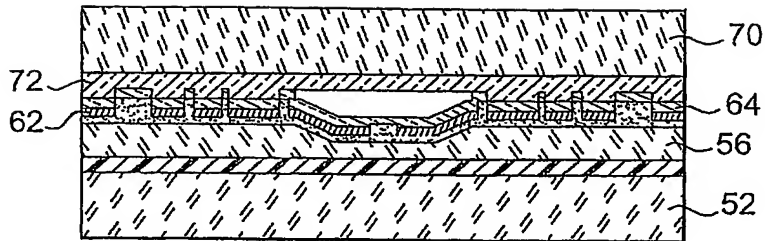


Fig. 7G

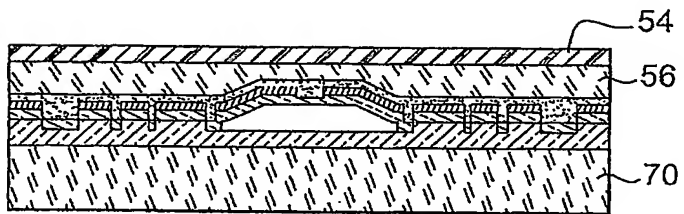


Fig. 7H

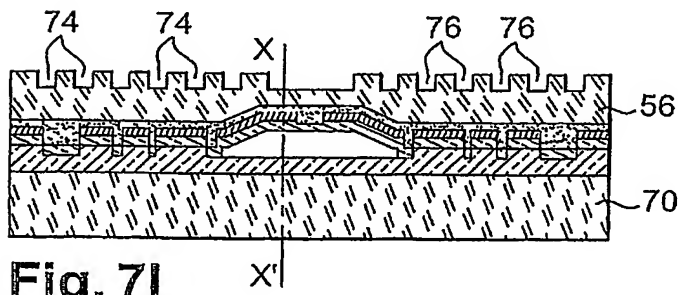


Fig. 7I

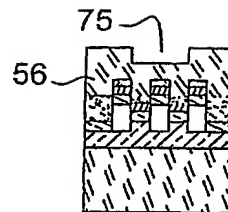


Fig. 7J

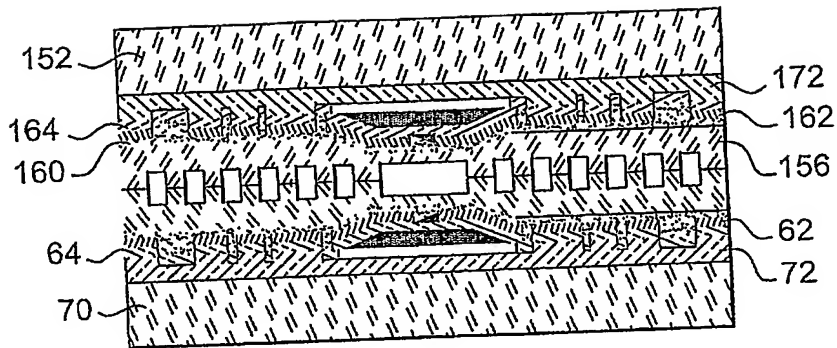


Fig. 7K

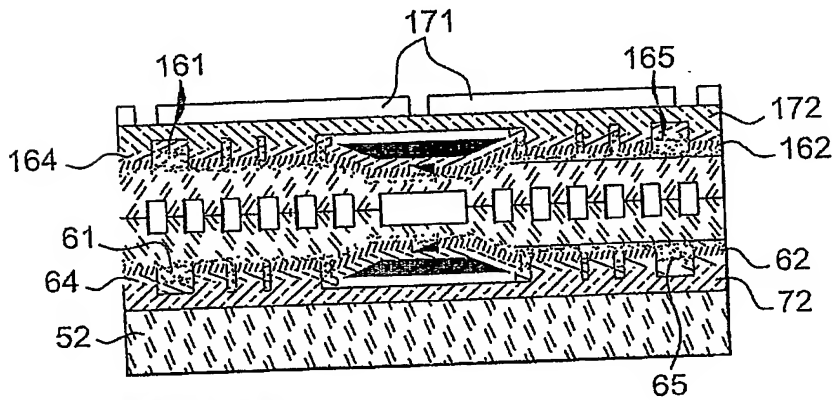


Fig. 7L

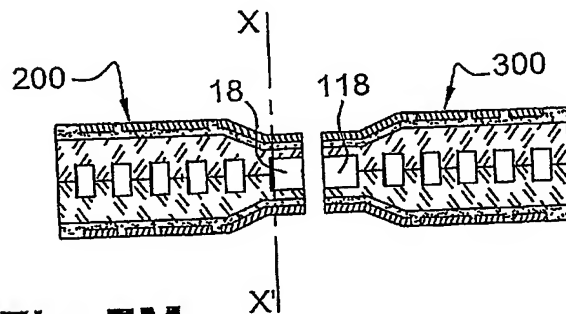


Fig. 7M

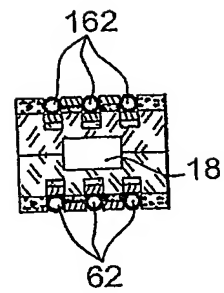


Fig. 7N

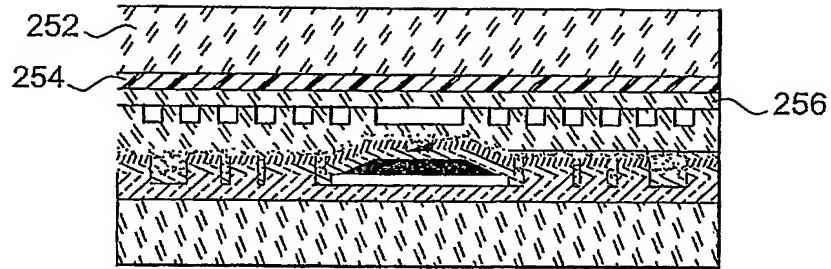


Fig. 8A

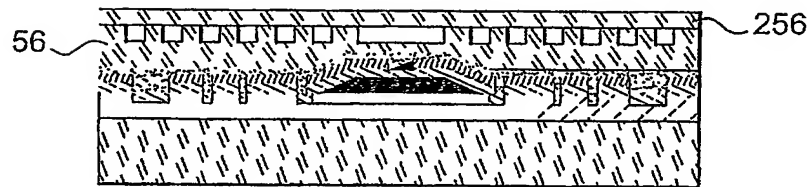


Fig. 8B

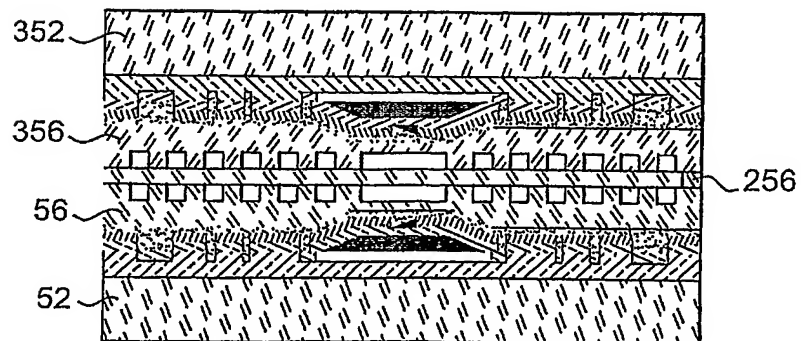


Fig. 8C

Fig. 9A

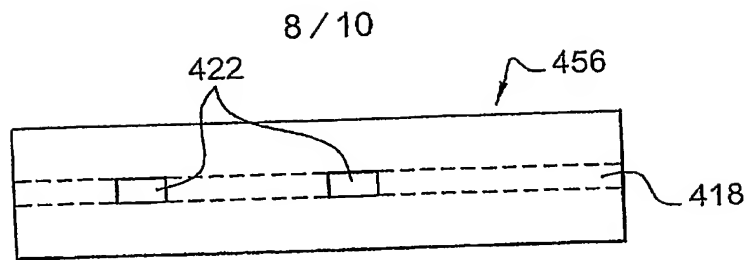


Fig. 9B

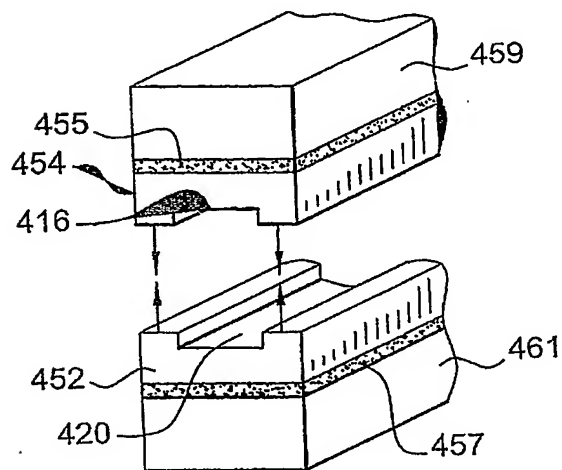


Fig. 10A

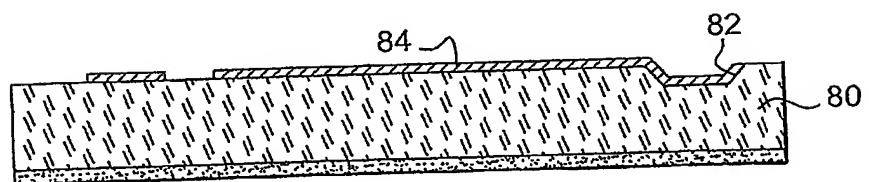
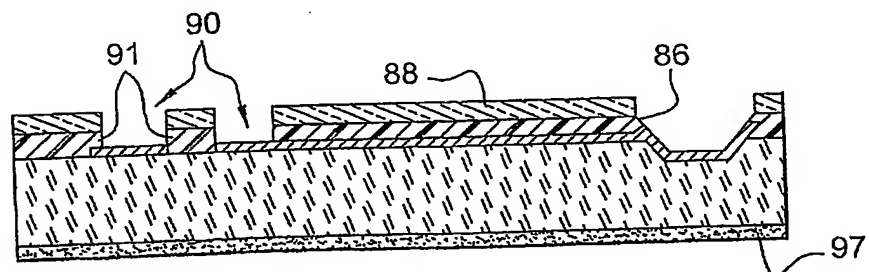


Fig. 10B



9 / 10

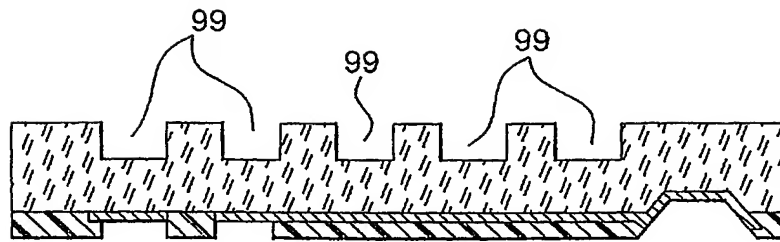


Fig. 10C

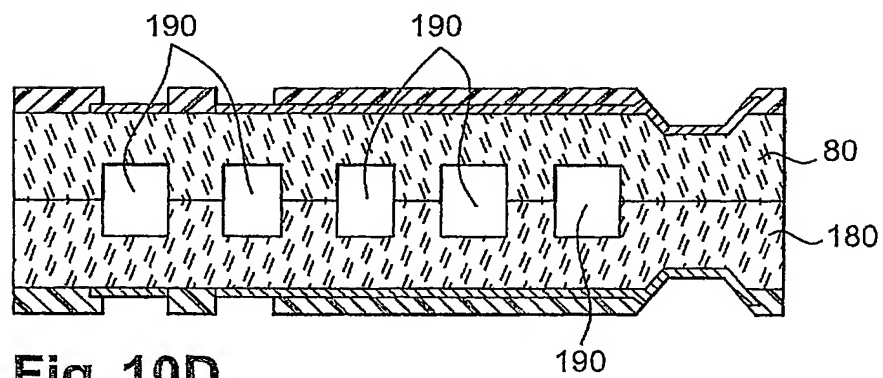


Fig. 10D

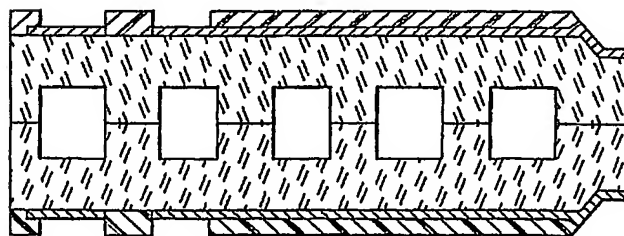


Fig. 10E

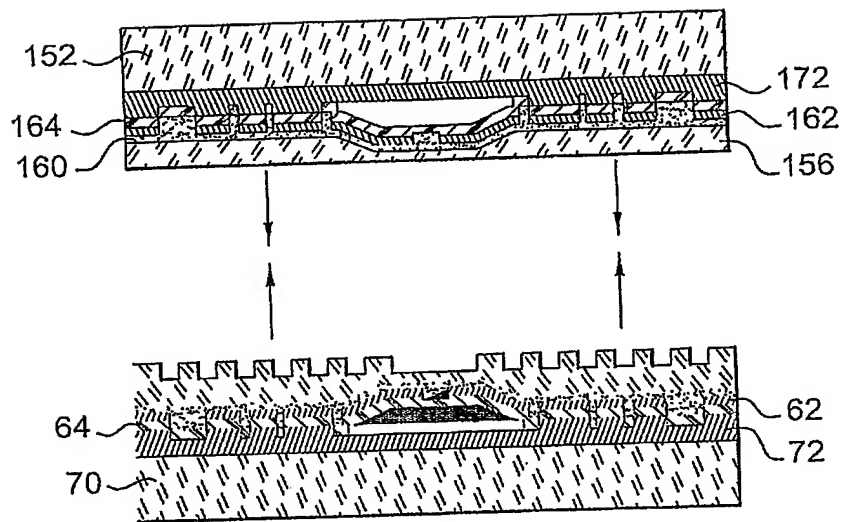


Fig. 11

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 0 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		b14485/PM - DD2647YL
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03.50919 DU 27.11.2003
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
MICRODISPOSITIF DE DIAGNOSTIC ET DE THERAPIE IN VIVO.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE 31-33 rue de la Fédération 75752 PARIS 15 ème.		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	RIVERA
	Prénoms	Florence
Adresse	Rue	5 allée des Aulnes
	Code postal et ville	3 1 8 1 6 1 0 GIERES
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	CAILLAT
	Prénoms	Patrice
Adresse	Rue	10 rue de Provence
	Code postal et ville	3 1 8 1 3 0 ECHIROLLES
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	COCHET
	Prénoms	Martine
Adresse	Rue	39 route de Saint Jean
	Code postal et ville	3 1 8 1 4 3 0 MOIRANS
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
PARIS LE 26 AVRIL 2004 J. LEHU		



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
 Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		b14485/PM - DD2647YL
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03.50919 du 27.11.2003
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) MICRODISPOSITIF DE DIAGNOSTIC ET DE THERAPIE IN VIVO.		
LE(S) DEMANDEUR(S) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE 31-33 rue de la Fédération 75752 PARIS 15 ème.		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	BERTHIER
	Prénoms	Jean
Adresse	Rue	8 allée des Florentines
	Code postal et ville	1318121410 MEYLAN
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	_____
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	_____
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
PARIS LE 26 AVRIL 2004		
J. LEHU		

FCT/FR004/050602



This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.